



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Doctrine de la Commission de la Transparence

Principes d'évaluation de la CT
relatifs aux médicaments en vue
de leur accès au remboursement

Adopté par la CT le 2 décembre 2020

Sommaire

1. Introduction	4
1.1. Définitions	4
1.1.1. Définition générale	4
1.1.2. Définition de la doctrine de la CT	4
1.2. Contexte	4
2. Amélioration du service médical rendu	6
2.1. Déterminants de l'ASMR	6
2.1.1. Qualité de démonstration	6
2.1.1.1. La comparaison et le choix du comparateur	6
2.1.1.2. Le critère de jugement	8
2.1.1.3. Le schéma d'étude	9
2.1.2. Quantité d'effet supplémentaire et pertinence clinique	9
2.1.3. Qualité de vie	9
2.1.4. Besoin médical	10
2.2. Détails sur les niveaux d'ASMR	10
2.2.1. Progrès thérapeutique majeur (ASMR I)	10
2.2.2. Progrès thérapeutique important et modéré (ASMR II et III)	10
2.2.3. Progrès thérapeutique mineur (ASMR IV)	11
2.2.4. Absence de progrès thérapeutique (ASMR V)	11
2.3. Libellé d'ASMR	11
2.4. Évaluation de l'innovation	12
3. Service médical rendu	13
3.1. Déterminants du SMR	13
3.2. Focus sur certains déterminants du SMR	13
3.2.1. Place dans la stratégie thérapeutique	13
3.2.2. Intérêt de santé publique	13
3.2.2.1. Besoin médical partiellement couvert	14
3.2.2.2. Besoin médical non couvert	14
3.3. Détails sur les niveaux de SMR	15
3.3.1. SMR insuffisant	15
3.3.2. SMR suffisant	16
3.4. Appréciation du SMR en cas d'incertitudes importantes	16
4. Estimation de la population cible	18
5. Études en vie réelle	19

5.1. Demandes d'études post-inscription par la CT	19
5.1.1. Objectifs	19
5.1.2. Libellé des demandes	19
5.1.3. Méthodologie des études	20
5.1.4. Evaluation des études	20
5.2. Autres données en vie réelle	20
6. Focus	21
6.1. Améliorations des conditions de soins	21
6.2. Associations fixes	21
6.3. Médicaments associés à un dispositif médical ou un acte	21
6.4. Thérapies ciblées	21
6.4.1. Principes généraux	21
6.4.2. Evaluation méthodologique des essais « basket » en oncologie	22
6.4.2.1. Messages clés pour l'évaluation du SMR et de l'ASMR pour l'inscription du médicament au remboursement	23
6.4.2.2. Conclusion	26
6.4.2.3. Références	27
Abréviations et acronymes	28

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Haute Autorité de santé – Service communication et information
5 avenue du Stade de France – 93218 Saint-Denis La Plaine Cedex. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00
© Haute Autorité de santé – décembre 2020

1. Introduction

En France, l'évaluation scientifique et médicale des médicaments, en vue de leur remboursement, est réalisée par une commission scientifique indépendante, la Commission de la Transparence (CT) de la Haute Autorité de santé (HAS).

Le présent document explicite les principaux éléments et critères pris en compte par cette commission lors de ses évaluations¹.

1.1. Définitions

1.1.1. Définition générale

Le terme « doctrine » peut être défini comme les principes de base sur lesquels s'appuient une stratégie et des conceptions théoriques, adoptés afin de guider les actions ou aider à interpréter les faits.

La doctrine décrite ci-après ne comprend pas de dimension idéologique ou dogmatique.

1.1.2. Définition de la doctrine de la CT

La doctrine est un outil de travail visant à donner des repères et de la visibilité sur les principaux critères d'évaluation des médicaments en vue d'une recommandation sur leur prise en charge et, par voie de conséquence, sur les attentes concernant les dossiers soumis par les industriels.

La doctrine explicite les principaux fondements du raisonnement scientifique et méthodologique suivi par la CT lors de l'analyse des données et de leur prise en compte dans ses évaluations, au regard du contexte médical. Cette doctrine pose un cadre général destiné à s'appliquer aux évaluations. Elle a vocation à être actualisée, si la CT le juge nécessaire, notamment pour prendre en compte les évolutions méthodologiques, réglementaires ou contextuelles.

1.2. Contexte

L'explicitation des méthodes d'évaluation mises en œuvre par la CT est :

- **d'une part, une volonté de la CT d'énoncer les fondamentaux de ses appréciations et tout particulièrement de ceux de l'amélioration du service médical rendu (ASMR) dans un cadre suffisamment souple pour préserver l'équilibre nécessaire entre généralité et contexte singulier de chaque médicament ;**
- **d'autre part, une demande des pouvoirs publics, des associations de patients et d'usagers et des industriels.**

L'objectif poursuivi est d'assurer une évaluation lisible, reproductible et équitable.

L'évaluation médicale et scientifique faite par la CT se fonde sur l'analyse de l'ensemble des données cliniques disponibles à un instant donné pour le médicament concerné et dans

¹ Le cadre réglementaire de l'évaluation du médicament est fixé aux articles R. 163-1 et suivants du Code de la sécurité sociale ainsi que dans le règlement intérieur de la CT.

l'indication évaluée. L'évaluation est par définition temporaire ; elle correspond à un instantané susceptible d'évoluer au regard des nouvelles données d'efficacité et de tolérance.

De nombreux travaux nationaux –dont le rapport de Dominique Polton en 2015²– ont mis en évidence l'importance d'accroître la reproductibilité et la lisibilité de l'évaluation en vue du remboursement et tout particulièrement de celle de l'ASMR qui impacte directement la négociation des prix des médicaments. En effet, si les textes fixent explicitement la liste des critères qui fondent l'appréciation du service médical rendu (SMR), ce n'est pas le cas pour l'ASMR qui relève d'une appréciation globale du progrès apporté par le médicament par rapport aux stratégies existantes.

Par ailleurs, depuis quelques années, la CT est confrontée à une augmentation des demandes d'évaluation de nouveaux médicaments en situation d'incertitude importante (gains cliniques incertains, mal démontrés compte tenu de la précocité des données) ou de stratégies thérapeutiques très rapidement évolutives. Face à la multiplication de ces situations qui ne répondent pas aux exigences méthodologiques habituelles, la CT a jugé utile de préciser l'essentiel de ses principes d'évaluation et de ses attentes.

Cette démarche de clarification et de transparence s'inscrit également dans un contexte international de comparaison des méthodes d'évaluation et d'analyse des fondements des décisions prises dans les différents pays.

² Polton D. Rapport sur la réforme des modalités d'évaluation des médicaments. Novembre 2015. Disponible en ligne sur : http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_polton_-_evaluation_medicaments.pdf

2. Amélioration du service médical rendu

2.1. Déterminants de l'ASMR

Selon l'article R. 163-18 du Code de la sécurité sociale, l'avis de la CT comporte une appréciation de l'ASMR. L'ASMR est une évaluation du progrès thérapeutique (ou diagnostique) apporté par le médicament, notamment en termes d'efficacité ou de tolérance par rapport aux alternatives existantes. Elle mesure la valeur médicale ajoutée du médicament par rapport à l'existant : cette appréciation est un instantané dans un environnement qui peut évoluer. Elle peut être qualifiée de majeure (ASMR I), importante (ASMR II), modérée (ASMR III), mineure (ASMR IV) ou inexistante (ASMR V), ce dernier qualificatif correspondant à une absence de progrès thérapeutique. L'ASMR permet notamment de définir le cadre de la négociation du prix.

Une attention particulière est portée sur les critères suivants :

- **la qualité de la démonstration** qui comprend la comparaison et le choix du (ou des) comparateur(s), la qualité méthodologique de l'étude, l'adéquation de la population incluse à celle de l'indication, la pertinence du critère de jugement clinique et sa significativité, etc. ;
- **la quantité d'effet en termes d'efficacité clinique, qualité de vie et tolérance** au regard de la robustesse de la démonstration ;
- **la pertinence clinique** de cet effet par rapport aux comparateurs cliniquement pertinents ;

eu égard au besoin médical.

Les principales attentes de la CT pour ces trois critères sont détaillées ci-dessous.

2.1.1. Qualité de démonstration

2.1.1.1. La comparaison et le choix du comparateur

L'ASMR étant une approche relative, la première étape d'appréciation de la qualité de la démonstration présuppose donc que :

1. une comparaison soit disponible ;
2. un comparateur cliniquement pertinent ait été identifié ;
3. et que les données disponibles permettent d'apprécier l'apport du médicament par rapport à ce comparateur.

Un comparateur cliniquement pertinent peut être un médicament (actif ou placebo, avec ou sans AMM), un dispositif médical, un acte ou toute autre thérapie (ou méthode diagnostique) non médicamenteuse. Il se situe au même niveau de la stratégie thérapeutique que le nouveau médicament et est destiné aux mêmes patients.

Ainsi, un médicament bénéficiant d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU), d'une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) ou utilisé hors AMM en pratique courante dans l'indication évaluée peut être considéré comme un comparateur cliniquement pertinent.

La comparaison au comparateur cliniquement pertinent correspond à une étape importante du raisonnement de la CT dans l'appréciation de l'ASMR.

Une comparaison directe au comparateur cliniquement pertinent, réalisée dans le cadre d'un essai randomisé en double aveugle, est attendue, dès lors qu'elle est possible.

Les études contrôlées randomisées en double aveugle restent le prérequis et la référence incontournable de l'évaluation de tout médicament. En effet, seules la randomisation et la comparaison en double aveugle garantissent la similitude des groupes comparés tout au long de l'étude et permettent donc d'attribuer les différences observées au médicament étudié dans un schéma thérapeutique donné. Le double aveugle permet d'affranchir l'évaluation des biais liés à la subjectivité du suivi, à l'évaluation des critères de jugement, etc.

L'absence de comparaison directe au comparateur cliniquement pertinent devra être justifiée par l'industriel et pourra être acceptée par la CT dans certaines situations telles que les développements concomitants, des populations particulières pour lesquelles une extrapolation de l'efficacité peut être réalisée sur la base de données de pharmacocinétique ou de données en vie réelle, etc.

En l'absence de comparaison directe, une comparaison indirecte, réalisée sur des bases méthodologiques définies et validées, peut être prise en compte^{3,4}. Les comparaisons indirectes qui ne sont pas réalisées selon ces méthodes ne sont généralement pas considérées comme adaptées à la revendication d'une ASMR. En revanche, les nouvelles méthodes de comparaison indirecte peuvent être utilisées pour préciser le positionnement dans la stratégie thérapeutique par exemple.

Les données issues d'études en vie réelle peuvent également être prises en compte (cf. chapitre 5 Études en vie réelle).

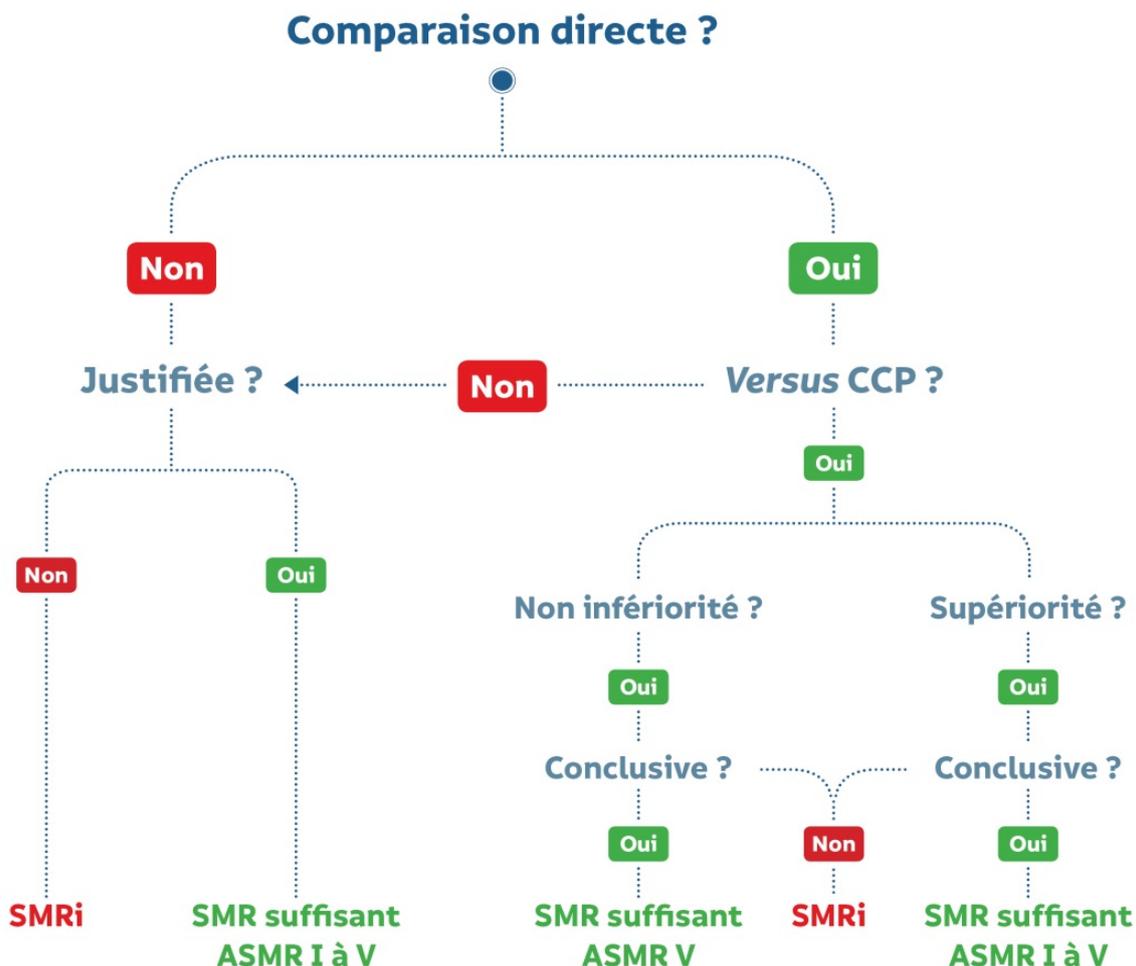
En pratique, le raisonnement de la CT suit généralement celui présenté dans la figure 1. Ce raisonnement n'est pas figé et s'adapte au contexte de chaque évaluation.

L'absence de comparaison directe, alors que la CT estime qu'elle était possible, pourra conduire à une ASMR V. Dans ce contexte, le SMR pourra être considéré comme suffisant si une perte de chance peut être écartée (cf. paragraphe « SMR insuffisant »).

³ Haute Autorité de santé. Rapport de synthèse. Les comparaisons indirectes. Méthode et validité. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_998793/fr/les-comparaisons-indirectes-methodes-et-validite

⁴ EunetHTA. Guideline. Comparators and comparisons: direct and indirect comparisons. Adapted version 2015. Disponible en ligne : https://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2018/01/Comparators-Comparisons-Direct-and-indirect-comparisons_Amended-JA1-Guideline_Final-Nov-2015.pdf

Figure 1. Comparaison dans l'évaluation de la CT



CCP : comparateur cliniquement pertinent

SMRi : service médical rendu insuffisant

ASMR : amélioration du service médical rendu

2.1.1.2. Le critère de jugement

La CT considère que le **critère de jugement principal** d'une étude doit être un critère clinique pertinent dès lors qu'il est possible de le recueillir. Dans le cas où un critère clinique pertinent n'a pas été utilisé dans les essais, un argumentaire de l'industriel visant à expliquer ce choix est attendu.

Le recours à un **critère de substitution**, et notamment à un biomarqueur, est considéré comme critère clinique pertinent sous réserve que le lien avec un critère clinique de morbi-mortalité ait été démontré dans la maladie concernée, conformément à la définition d'un critère de substitution.

Le recours à un **critère intermédiaire** (sans démonstration de lien avec un critère clinique pertinent) peut être pris en compte dans l'appréciation de l'ASMR.

Par exemple, en oncologie, la CT peut prendre en compte la survie sans progression dans les situations où la survie globale ne peut être documentée à court ou moyen terme (espérance de vie longue, modalités thérapeutiques ultérieures multiples...) ou lorsqu'un lien a été démontré entre ces deux critères.

2.1.1.3. Le schéma d'étude

Le schéma d'étude doit être en cohérence avec l'objectif et, dans la mesure du possible, le plan d'analyse statistique doit prévoir un contrôle approprié du risque alpha.

2.1.2. Quantité d'effet supplémentaire et pertinence clinique

La quantité d'effet mesure l'importance de l'effet du médicament par rapport au comparateur cliniquement pertinent, le plus souvent en termes de morbi-mortalité, qualité de vie et tolérance. La pertinence clinique correspond au caractère substantiel de l'effet apporté aux patients (une différence statistiquement significative seule pouvant ne pas être cliniquement pertinente).

La quantité d'effet supplémentaire est appréciée au cas par cas par la CT au regard, notamment, des modalités suivantes :

- lorsque le critère de jugement est une variable qualitative dichotomique, par la réduction absolue du risque et son intervalle de confiance ;
- lorsque le critère de jugement est une variable de type délai d'apparition d'un évènement, par la différence des médianes de durée de survenue et son intervalle de confiance ;
- lorsque le critère de jugement est une variable quantitative distribuée selon la loi normale, par la différence des moyennes et son intervalle de confiance ;
- lorsque le critère de jugement est une variable quantitative non distribuée selon la loi normale, par la différence des médianes et son intervalle de confiance.

S'agissant de la pertinence clinique de cet effet, elle est appréciée au cas par cas en fonction du contexte médical. Ainsi, la CT ne souhaite pas prédéfinir de seuils de pertinence clinique ni les corrélérer systématiquement à des niveaux d'ASMR, considérant que cette appréciation dépend du contexte de l'évaluation.

La quantité d'effet et sa pertinence clinique sont aussi appréciées au regard de la tolérance du médicament et du besoin médical dans l'indication évaluée. Par exemple, une faible quantité d'effet en termes de morbi-mortalité pourra conduire à une ASMR V lorsque le besoin médical est couvert ou à une ASMR supérieure à V⁵ lorsque le besoin médical ne l'est pas. De même, une faible quantité d'effet en termes de morbi-mortalité pourra conduire à une ASMR supérieure à V en cas d'amélioration cliniquement pertinente de la tolérance et/ou de la qualité de vie. Cependant, il est à noter qu'à la date de l'évaluation initiale, l'absence de recul permet rarement de se prononcer de manière formelle sur une meilleure tolérance à moyen ou long terme. En cas de doute, c'est toujours l'intérêt du patient qui primera dans les conclusions de la CT.

2.1.3. Qualité de vie

Les données de qualité de vie contribuent à l'évaluation de l'effet clinique du médicament.

En complément des données d'efficacité et de tolérance et selon le contexte médical, la démonstration d'un gain de qualité de vie pourra conduire à une ASMR supérieure à V dans les situations où elle se fonde sur :

- l'utilisation d'échelles validées et adaptées à l'objectif (préférentiellement spécifiques) ;

⁵ Une ASMR supérieure à V peut correspondre à une ASMR I (majeure), II (importante), III (modérée) ou IV (mineure).

- une méthodologie rigoureuse : objectif et seuil de pertinence clinique pré-spécifiés au protocole, double aveugle, gestion de la multiplicité des analyses, fréquence, temps et durée d'analyse appropriés, données manquantes peu nombreuses.

Les données de qualité de vie recueillies différemment peuvent être utiles à l'évaluation, mais ne sont généralement pas considérées comme adaptées à la revendication d'une ASMR.

L'absence de données de qualité de vie peut impacter négativement l'ASMR dès lors qu'elles sont attendues par la CT, en particulier pour les maladies chroniques et/ou invalidantes, la fin de vie.

2.1.4. Besoin médical

L'évaluation de l'ASMR est réalisée au regard du besoin médical dans l'indication évaluée. Un besoin non ou mal couvert peut être pris en compte favorablement, sans être le seul argument permettant de conclure à une ASMR supérieure à V.

La réponse à un besoin médical non couvert est un élément pris en compte dans l'évaluation à trois niveaux :

- comme un élément d'appréciation du SMR et donc dans l'accès au remboursement (nombre d'alternatives, intérêt de santé publique) ;
- comme un critère éclairant les données cliniques, au sein de l'ASMR ;
- comme un élément en faveur d'une procédure d'instruction anticipée.

2.2. Détails sur les niveaux d'ASMR

2.2.1. Progrès thérapeutique majeur (ASMR I)

Un progrès thérapeutique majeur peut être reconnu par la CT pour des médicaments de nouveau mécanisme d'action, qui ont démontré avec un haut niveau de preuve une supériorité associée à un effet cliniquement pertinent en termes de mortalité ou de morbidité, par rapport au comparateur cliniquement pertinent, dans un contexte de besoin médical insuffisamment couvert pour une maladie grave.

Cette appréciation correspond aux situations de bouleversement thérapeutique (qui sauve ou change la vie des patients atteints d'une maladie grave) pour lesquelles tous les déterminants de l'ASMR sont jugés satisfaisants par la CT.

2.2.2. Progrès thérapeutique important et modéré (ASMR II et III)

Un progrès thérapeutique important ou modéré peut être reconnu par la CT pour des médicaments qui ont démontré une supériorité associée à une efficacité clinique en termes de mortalité ou de morbidité dans un contexte de besoin médical insuffisamment couvert. La valorisation de cette efficacité peut être modulée positivement par un gain substantiel en qualité de vie et/ou tolérance.

L'ASMR modérée ou importante vient qualifier la valeur clinique ajoutée, selon son intensité, la qualité de la démonstration et la sévérité de la maladie ou du symptôme. Ainsi, la valorisation du progrès est d'autant plus élevée que la quantité d'effet, la qualité de la démonstration et la gravité de la maladie sont importantes.

2.2.3. Progrès thérapeutique mineur (ASMR IV)

L'ASMR mineure valorise un progrès de faible ampleur par rapport à l'existant. Elle traduit une démonstration et/ou une quantité d'effet (efficacité, qualité de vie, tolérance) non optimales au vu du contexte médical.

Il peut s'agir d'un médicament ayant démontré une efficacité pertinente avec une légère et acceptable diminution de la qualité de vie ou de la tolérance. À l'inverse, il peut s'agir d'un médicament ayant une efficacité supplémentaire faible ou démontrée de façon non optimale mais associée à un gain en termes de qualité de vie ou de tolérance. Il peut également s'agir d'une amélioration majeure des conditions de soin démontrée ou attendue par la CT (cf. paragraphe « Focus »).

2.2.4. Absence de progrès thérapeutique (ASMR V)

La CT peut être amenée à conclure à l'absence de progrès, notamment dans l'une des situations suivantes :

- une démonstration fondée sur une étude de non-infériorité,
- un médicament générique, un biosimilaire ou venant en tant que complément de gamme.

En l'absence d'alternative thérapeutique ou lorsque les alternatives sont limitées, l'ASMR V peut aussi traduire **un défaut ou une incertitude liés au choix du comparateur, à la qualité de la démonstration, à la quantité d'effet ou à sa pertinence clinique qui ne relèveraient pas d'un SMR insuffisant** (cf. paragraphe « SMR insuffisant »).

2.3. Libellé d'ASMR

L'ASMR est libellée par rapport au(x) comparateur(s) ou dans la stratégie thérapeutique.

Le libellé précise la population ou sous-population de l'indication susceptible de bénéficier du progrès identifié. Il résume le plus souvent l'argumentaire du niveau d'ASMR obtenu, notamment au vu de la qualité de la démonstration, de la quantité d'effet et de la pertinence clinique, de la tolérance et/ou des conditions de soin ou du besoin médical.

Si la quantification de l'ASMR de I à V permet de traduire l'apport d'un médicament, le libellé de l'ASMR vient l'éclairer. Par exemple, une ASMR IV par rapport à un médicament ayant une ASMR II diffère, en termes d'apport supplémentaire, d'une ASMR IV par rapport à un médicament ayant une ASMR V. Dans le premier cas, le médicament apporte un bénéfice mineur par rapport à un médicament ayant un bénéfice important, dans le second l'apport est mineur par rapport à une absence de progrès. Le libellé et le niveau d'ASMR doivent donc être conjointement pris en compte.

La CT souligne par ailleurs qu'elle peut considérer que deux médicaments ont un niveau d'ASMR identique dans les situations suivantes :

- les réévaluations de classes thérapeutiques ;
- les développements concomitants.

Libellé d'ASMR lors de réévaluations de classes thérapeutiques

Lors de la réévaluation d'une classe thérapeutique, la CT se prononce sur l'intérêt à disposer des médicaments de cette classe ainsi que sur leur intérêt relatif dans la stratégie thérapeutique. Elle peut donc considérer que plusieurs médicaments ont un intérêt similaire et leur attribuer le même niveau d'ASMR dans la stratégie thérapeutique.

Par exemple, un médicament disposant d'une ASMR V par rapport à son comparateur cliniquement pertinent qui a lui-même obtenu une ASMR supérieure à V lors de son évaluation initiale pourrait obtenir la même ASMR dans la stratégie thérapeutique suite à une réévaluation de classe. Ce même niveau d'ASMR signifie alors que ces deux médicaments ont un apport équivalent dans la stratégie sans que les données cliniques ne permettent de les hiérarchiser à l'issue de la réévaluation.

Libellé d'ASMR en cas de développements concomitants

Des niveaux d'ASMR identiques peuvent être attribués à des médicaments ayant fait l'objet d'un développement concomitant.

Par exemple, la CT considère que deux médicaments ont fait l'objet d'un développement concomitant lorsque leurs essais cliniques pivots respectifs ont été réalisés totalement ou partiellement au cours de la même période de temps ou qu'ils ont débuté avant la mise à disposition de l'un d'entre eux.

En pratique, ces médicaments peuvent être cités parmi les comparateurs cliniquement pertinents au moment de l'évaluation mais une comparaison directe ne sera pas attendue lors de l'évaluation initiale.

2.4. Évaluation de l'innovation

Les éléments caractérisant l'innovation en santé sont notamment :

- la **nouveauté du mécanisme d'action dans l'indication concernée** ;
- **et l'existence d'un besoin médical insuffisamment couvert** ;
- **et la réponse au besoin médical** grâce à une efficacité supplémentaire démontrée et cliniquement pertinente pour les patients. Par exemple, en oncologie, le médicament devrait apporter une réponse en termes de survie globale et de qualité de vie.

Un nouveau médicament peut être considéré comme une innovation **dès lors qu'il sauve ou change la vie des patients atteints d'une maladie grave ou évolutive dans un contexte de besoin médical mal couvert** (pas d'alternative ou alternatives peu efficaces).

Le caractère « nouveau » d'un médicament ne peut donc, à lui seul, définir l'innovation. De même, la réponse au besoin n'est pas, à elle seule, un critère d'éligibilité systématique à l'innovation.

3. Service médical rendu

3.1. Déterminants du SMR

Selon l'article R. 163-3 du Code de la sécurité sociale, le service médical rendu par un médicament dans une indication donnée s'apprécie au regard cinq déterminants :

- l'efficacité et les effets indésirables du médicament ;
- sa place dans la stratégie thérapeutique, notamment au regard des autres thérapies disponibles ;
- la gravité de l'affection à laquelle le médicament est destiné ;
- le caractère préventif, curatif, symptomatique, du médicament ;
- l'intérêt de santé publique du médicament.

3.2. Focus sur certains déterminants du SMR

3.2.1. Place dans la stratégie thérapeutique

Lors de l'évaluation d'un médicament, la CT s'attache à décrire la stratégie thérapeutique pour la maladie concernée et précise la place du médicament dans cette stratégie. Par exemple, et selon les données cliniques disponibles, une hiérarchisation ou une mise en perspective de la place du médicament évalué par rapport aux autres thérapeutiques disponibles peut être réalisée.

Cette appréciation est dépendante du contexte de l'évaluation et donc évolutive. Elle est ainsi reconsidérée à chaque nouvelle évaluation et notamment lors des réévaluations de classes thérapeutiques.

La place dans la stratégie thérapeutique représente également un vecteur de valorisation d'un médicament, notamment dans les situations où la qualité de la démonstration et la quantité d'effet ne permettent pas de valoriser l'ASMR.

3.2.2. Intérêt de santé publique

L'ISP a pour objectif d'appréhender le bénéfice apporté par le médicament à la collectivité, en termes de santé publique, eu égard à celui des alternatives.

La CT considère qu'un médicament est susceptible d'avoir un ISP lorsqu'il rend un service à la collectivité, soit parce qu'il contribue à améliorer notablement l'état de santé de la (ou d'une) population, soit parce qu'il répond à un besoin de santé publique, soit parce qu'il permet de réduire la consommation de ressources (cf. tableau 1).

Les différentes dimensions pouvant permettre l'appréciation de l'ISP sont notamment :

- le besoin médical, la gravité de la maladie concernée et la prévalence de la population cible ;
- l'impact potentiel supplémentaire du médicament sur l'état de santé de la population considérée en termes de morbidité et/ou de mortalité, par rapport aux alternatives thérapeutiques ;
- l'impact sur l'organisation des soins ou l'amélioration du parcours de santé et/ou de vie pour le patient ou son entourage.

3.2.2.1. Besoin médical partiellement couvert

Lorsque le besoin est partiellement couvert (existence de comparateur(s) cliniquement pertinent(s)), l'impact potentiel supplémentaire peut être apprécié par rapport au(x) comparateur(s).

Dans ce cas, lorsque l'indication concerne une **maladie grave avec une prévalence élevée**, les situations en faveur de la reconnaissance d'un ISP sont notamment :

- la démonstration d'un impact supplémentaire sur la morbi-mortalité et l'absence de dégradation du parcours de santé et/ou de vie ;
- une modification importante dans le parcours de santé et/ou de vie sans dégradation de la morbi-mortalité.

Lorsque l'indication concerne une **maladie grave avec une prévalence faible** de la population cible, la démonstration d'un impact supplémentaire sur la morbi-mortalité associée à une amélioration importante du parcours de santé et/ou de vie sont, par exemple, en faveur de la reconnaissance d'un ISP.

3.2.2.2. Besoin médical non couvert

Lorsque le besoin n'est pas couvert, l'impact potentiel supplémentaire peut être apprécié par rapport à la prise en charge habituelle (ou *best supportive care*) **indépendamment de la prévalence**. Par exemple, lorsque l'indication concerne une maladie grave, les situations en faveur de la reconnaissance d'un ISP peuvent être :

- la démonstration d'un impact sur la morbi-mortalité et l'absence de dégradation du parcours de santé et/ou de vie ;
- une modification importante dans le parcours de santé et/ou de vie sans dégradation de la morbi-mortalité.

Tableau 1. Exemples d'éléments d'appréciation de l'intérêt de santé publique selon le contexte

Critères ISP	Besoin partiellement couvert (existence de comparateur cliniquement pertinent)		Besoin non couvert (absence de comparateur cliniquement pertinent)
	Prévalence élevée Taux de prévalence : > 1 / 2 000 Nombre de cas : > 30 000	Prévalence faible Taux de prévalence : ≤ 1 / 2 000 Nombre de cas : ≤ 30 000	Indépendamment de la prévalence
Gravité importante	Cas 1 : impact supplémentaire sur la morbi-mortalité et absence de dégradation du parcours de santé et/ou de vie Cas 2 : amélioration importante dans le parcours de santé et/ou de vie sans dégradation de la morbi-mortalité	Impact supplémentaire sur la morbi-mortalité et amélioration importante dans le parcours de santé et/ou de vie	Cas1 : impact supplémentaire sur la morbi-mortalité et absence de dégradation du parcours de santé et/ou de vie Cas 2 : amélioration importante dans le parcours de santé et/ou de vie sans dégradation de la morbi-mortalité
Gravité moindre	Impact supplémentaire sur la morbi-mortalité et amélioration importante dans le parcours de santé et/ou de vie		Impact supplémentaire sur la morbi-mortalité et amélioration importante dans le parcours de santé et/ou de vie
Cas particuliers	<ul style="list-style-type: none"> – vaccins et traitements préventifs – développement concomitant de 2 médicaments comparables – autres situations exceptionnelles, au cas par cas, selon l'appréciation de la CT 		

Se fondant sur les critères détaillés ci-dessus, la CT apprécie, au cas par cas, si le médicament est susceptible ou non d'avoir un impact sur la santé publique. Dans certaines situations (impact négatif sur l'organisation des soins sans bénéfice de morbidité ou de mortalité, augmentation de la toxicité par rapport aux traitements disponibles), la CT peut estimer qu'un impact négatif sur la santé publique ne peut pas être exclu pour le médicament.

En général, un médicament indiqué dans une maladie non grave n'est pas éligible à un ISP, quelles que soient sa population cible et son efficacité.

3.3. Détails sur les niveaux de SMR

3.3.1. SMR insuffisant

Les facteurs pouvant conduire à un SMR insuffisant sont notamment :

- **une perte de chance avérée pour le patient ou ne pouvant être écartée au regard des comparateurs cliniquement pertinents, définie par :**
 - une efficacité jugée trop faible et/ou sans pertinence clinique et/ou mal établie par rapport à celle du comparateur, même si la maladie est grave et le besoin médical important. Il peut s'agir notamment de :
 - une étude comparative non statistiquement significative (« étude négative »), et a fortiori plusieurs études négatives,
 - une étude comparative à un comparateur non cliniquement pertinent sans justification acceptable de ce choix,
 - une démonstration moins robuste que celle réalisée avec les comparateurs cliniquement pertinents, ne pouvant faire écarter une perte de chance pour le patient,
 - une étude non comparative alors qu'une étude comparative était réalisable,
 - une démonstration d'efficacité dans une population particulière sélectionnée dont la transposabilité à la population de patients à traiter en France n'est pas assurée,
 - une démonstration d'efficacité sur un critère de jugement jugé non pertinent pour quantifier l'efficacité pour les patients,
 - le cumul de plusieurs biais méthodologiques entraînant une incertitude importante sur l'efficacité réelle du traitement pour les patients,
 - une quantité d'effet non cliniquement pertinente,
 - et/ou une toxicité non acceptable, d'autant plus si elle est supérieure en gravité ou en fréquence à celle du ou des comparateurs ou en regard d'une efficacité modeste ;
- **une absence de place dans la stratégie thérapeutique ou une place jugée comme « non établie » par la CT**, incluant toutes les situations où la CT considère qu'il existe un risque de perte de chance pour les patients (cf. ci-dessus) ;
- **un médicament visant un symptôme peu grave d'une maladie bénigne et non évolutive, dont la démonstration d'efficacité est de faible niveau de preuve et/ou dont la tolérance est médiocre.**

Un seul de ces facteurs peut conduire à l'obtention d'un SMR insuffisant pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale.

Cependant, ils sont appréciés au regard du besoin médical (c'est-à-dire la présence ou l'absence d'alternative et leur qualité). En effet, **le besoin médical vient éclairer l'efficacité, les effets**

indésirables ainsi que la place dans la stratégie thérapeutique du médicament évalué. Ainsi, une quantité d'effet sera appréciée en fonction du contexte médical. À titre d'exemple, un médicament ayant une démonstration d'efficacité de qualité moyenne, faible ou incertaine, et/ou une quantité d'effet faible, pourrait avoir une place dans la stratégie thérapeutique en l'absence d'alternative alors qu'il pourrait ne pas en avoir en présence d'alternatives recommandées et/ou mieux étudiées, afin d'éviter une potentielle perte de chance pour le patient.

Un SMR insuffisant ne signifie pas qu'aucun patient ne peut tirer de bénéfice de ce médicament; néanmoins, à l'échelon collectif et au regard des alternatives, ce médicament ne présente pas un intérêt médical suffisant pour que la solidarité nationale y contribue financièrement.

3.3.2. SMR suffisant

Les situations cliniques non couvertes par les cas suscités peuvent conduire à attribuer un SMR suffisant. En pratique, il s'agit de **tout médicament ayant fait la démonstration d'une efficacité cliniquement pertinente et d'un profil de tolérance acceptable avec un niveau de preuve suffisant au regard du contexte clinique** (c'est-à-dire fondée sur un schéma d'étude adapté en termes de population, comparateur, critère de jugement et durée notamment).

Le niveau de SMR est modulé, au regard des alternatives disponibles et du contexte clinique, par la qualité de la démonstration et/ou la quantité d'effet et les effets indésirables.

3.4. Appréciation du SMR en cas d'incertitudes importantes

L'évaluation de certains médicaments repose sur l'analyse de données précoces et encore limitées, dans un contexte d'incertitude importante sur l'effet réel de ces derniers. De plus, le profil de tolérance de ces médicaments est généralement associé à de fortes incertitudes, tout particulièrement à moyen et long terme, compte tenu de la précocité des données.

Dans ce cas, la CT peut considérer que des données complémentaires seront indispensables pour la réévaluation du médicament. Elle peut alors préciser dans l'avis les informations et études complémentaires indispensables à la réévaluation du service médical rendu par le médicament, qui devront être présentées par le laboratoire, à l'issue d'un délai mentionné dans l'avis (article R. 163-18 du CSS).

Dans l'attente de données nouvelles, un SMR pourra être attribué dans les situations où l'absence de remboursement au regard des données préliminaires est susceptible d'entraîner une perte de chance pour les patients :

- **maladie grave**, quelle que soit sa prévalence, et
- **besoin médical non couvert**, et
- **données initiales présageant d'un intérêt clinique** pour le patient, et
- **plan de développement permettant de lever les incertitudes à court terme sur la base** :
 - d'études cliniques : dans ce cas le plan de développement doit être prédéfini par l'industriel et connu au moment de l'évaluation initiale pour permettre à la CT d'apprécier s'il permettra de lever les incertitudes,
 - et/ou d'études en vie réelle, à même de lever les incertitudes.

Le maintien du SMR suffisant à l'issue de la réévaluation ne pourra alors être envisagé que si les résultats lèvent les incertitudes identifiées lors de l'évaluation initiale, conformément au R. 163-3 du CSS.

4. Estimation de la population cible

Une des missions de la CT consiste à estimer la population cible du médicament susceptible d'être prise en charge. Elle est calculée pour la **population correspondant au SMR** suffisant qui peut parfois être plus restreinte que celle de l'indication de l'AMM.

La détermination de la population cible est fondée sur :

- les données épidémiologiques disponibles portant sur la maladie et les effets des traitements existants (issues des observatoires, registres, bases de données de prescription, d'activité hospitalière ou de remboursement, le nombre de patients en affection de longue durée, la littérature scientifique, etc.) ;
- un raisonnement conduisant, par étape, à la population susceptible de recevoir le médicament proposé au remboursement.

Le choix de l'incidence ou de la prévalence pour cette estimation est réalisé au cas par cas en fonction des modalités effectives d'utilisation du médicament : la population cible d'un médicament utilisé une fois sur un temps court peut s'appuyer sur l'incidence alors que dans le cas d'une utilisation chronique, la prévalence sera nécessaire.

Les données de population rejointe ne sont en général pas utilisées sauf dans certaines situations, par exemple lorsque la stratégie thérapeutique est bien établie.

Une modélisation dynamique de la population cible peut être réalisée à titre exceptionnel et sur demande du Comité économique des produits de santé (CEPS).

5. Études en vie réelle

Les données de vie réelle correspondent aux données issues d'études observationnelles. Ces données peuvent avoir différentes sources (ATU, registres, requêtes de bases de données telles que le Système national des données de santé, études post-inscription...).

5.1. Demandes d'études post-inscription par la CT

Lors de l'évaluation initiale d'un médicament, les données disponibles sont essentiellement issues des essais cliniques et les données obtenues en conditions réelles d'utilisation sont rares. La CT peut donc identifier des incertitudes ou des questions concernant l'intérêt clinique du médicament, sa place dans la stratégie thérapeutique eu égard aux alternatives, le mésusage, ainsi que les conséquences à court ou à long terme de l'introduction du médicament sur la santé de la population.

En application de l'article R. 163-18 du CSS, la CT peut demander le recueil de données complémentaires indispensables à la réévaluation ultérieure du service médical rendu ou de l'amélioration du service médical rendu par le médicament. Il s'agit des études post-inscription (EPI) qui peuvent concerner tout médicament et interviennent généralement lors de l'évaluation initiale ou d'une extension d'indication mais peuvent également être sollicitées lors d'une réévaluation. Les résultats des EPI devront être présentés à la Commission au plus tard à une date fixée par la Commission dans son avis.

5.1.1. Objectifs

Ces demandes de la CT ont le plus souvent pour objectif de documenter :

- les modalités d'utilisation du médicament en conditions réelles d'utilisation : caractéristiques des patients, place dans la stratégie thérapeutique, durée de traitement, posologie, co-prescription, modalités d'arrêt ou de poursuite du traitement, mésusage, etc. ;
- l'efficacité en conditions réelles d'utilisation (ou *effectiveness*) dans le cadre d'une étude observationnelle ;
- la tolérance (bien que cet objectif ne soit jamais l'objectif unique d'une demande d'EPI dans la mesure où le suivi de la tolérance des médicaments relève des missions de l'Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé).

5.1.2. Libellé des demandes

Lorsqu'elle sollicite une EPI, la CT porte une attention particulière à :

- limiter le nombre d'objectifs ;
- rationaliser le nombre d'études en vie réelle en encourageant le recours à toute étude déjà en cours qui serait susceptible de répondre aux questions posées (étude du PGR, analyses secondaires de données de cohortes ou registres académiques, études à partir du SNDS, toutes études pré-identifiées) ;
- préciser l'échéance des résultats qui sont, le plus souvent, attendus dans un délai maximal de 5 ans.

5.1.3. Méthodologie des études

La méthodologie des EPI dépend de la demande de la CT. Il s'agit le plus souvent d'études observationnelles descriptives permettant d'évaluer l'usage et l'impact du médicament dans des populations non sélectionnées, sur des durées prolongées ou des critères différents de ceux des études cliniques disponibles au moment de l'évaluation initiale. La CT peut demander, si elle le juge nécessaire et possible, la réalisation d'études cliniques randomisées ou d'études observationnelles analytiques.

5.1.4. Evaluation des études

Les résultats de ces études sont systématiquement évalués et contribuent à la réévaluation des médicaments par la CT.

La CT porte donc une attention particulière à ces données qui viennent étayer les données obtenues en conditions expérimentales et compléter les connaissances concernant les modalités effectives d'utilisation, le potentiel mésusage, les stratégies thérapeutiques éventuellement modifiées, les modalités d'instauration ou d'arrêt des traitements, etc. Bien qu'elles soient rarement adaptées en termes de niveau de preuve à la revendication d'une ASMR supérieure à celle obtenue initialement sur la base de données expérimentales, **ces données peuvent contribuer à une valorisation ou au maintien du SMR ou de l'ASMR et apportent généralement des informations cruciales pour recommander les modalités de bon usage des médicaments.**

5.2. Autres données en vie réelle

Indépendamment des demandes d'EPI, les données de vie réelle et notamment les données d'ATU contribuent aux évaluations (ISP, population cible, stratégie thérapeutique...) et peuvent également être prises en compte dans l'appréciation du SMR et de l'ASMR, par exemple dans les situations où la CT considère qu'une étude clinique comparative ne peut être réalisée (cf. paragraphe « Qualité de la démonstration »).

La CT rappelle qu'il n'y a pas lieu d'opposer les études cliniques randomisées aux études observationnelles. L'étude clinique randomisée reste le schéma de référence pour démontrer l'efficacité d'un médicament. Cela signifie que les études observationnelles ne peuvent se substituer aux études cliniques dans les situations où ces dernières sont attendues ou apporter la preuve d'une efficacité que les études cliniques auraient échoué à démontrer.

Les études observationnelles sont toujours analysées au vu de l'ensemble des données d'efficacité disponibles sur le traitement et peuvent être l'un des éléments conduisant la CT à valoriser ou maintenir une ASMR.

6. Focus

6.1. Améliorations des conditions de soins

Les améliorations potentielles des conditions de soins liées, par exemple, à des modalités nouvelles d'administration, de galénique, de suivi... sont prises en compte par la CT lors de ses évaluations. Elles peuvent conduire à une valorisation de l'ASMR lorsqu'une modification majeure des conditions de soins (amélioration du parcours de santé, diminution des hospitalisations, amélioration de l'observance...) est démontrée ou attendue par la CT.

6.2. Associations fixes

L'évaluation par la CT des associations fixes de principes actifs déjà disponibles isolément prend en compte le caractère logique de l'association ainsi que la preuve de l'équivalence pharmacodynamique de l'association fixe par rapport à l'association libre des principes actifs aux mêmes doses (ou de leur synergie lorsque les doses sont inférieures).

Ces associations pourront être considérées comme un progrès si une conséquence clinique significative en termes d'efficacité, d'observance ou de tolérance est démontrée.

6.3. Médicaments associés à un dispositif médical ou un acte

Dans certains cas, l'utilisation du médicament à évaluer peut être associée à un dispositif médical ou à un acte professionnel (par exemple, une insuline à utiliser spécifiquement avec une pompe, un radiopharmaceutique utilisé dans le cadre d'un examen d'imagerie, un test à réaliser afin d'identifier les patients à traiter...). Dans ce cas, si le dispositif médical ou l'acte professionnel n'est pas inscrit sur la (les) liste(s) des produits et prestations remboursables par l'Assurance maladie, son évaluation est réalisée par la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDiMTS) et/ou le Collège de la HAS parallèlement à celle du médicament.

6.4. Thérapies ciblées

6.4.1. Principes généraux

Les thérapies ciblées peuvent être entendues de deux manières :

- un médicament dont le mécanisme d'action vise une cible spécifique ;
- un médicament destiné à des patients spécifiques, identifiés par un marqueur qui est, le plus souvent, biologique.

En oncologie, les thérapies ciblées désignent des médicaments qui visent à bloquer la croissance et/ou la propagation des cellules tumorales en s'attaquant spécifiquement à certaines de leurs anomalies.

Leur mode d'action principal est hétérogène et repose sur une inhibition des mécanismes de l'oncogénèse avec une spécificité importante pour les cellules cancéreuses ou leur microenvironnement⁶.

L'identification des patients éligibles à une thérapie ciblée peut reposer sur un test diagnostique associé (ou « test compagnon ») permettant de sélectionner les patients les plus susceptibles de bénéficier du médicament, en termes d'efficacité ou de tolérance. L'évaluation du médicament et celle du test doivent alors être réalisées de façon conjointe sur les fondements exposés dans le guide méthodologique de la HAS⁷. Ce guide présente la méthode idéale vers laquelle le développement d'un test compagnon doit tendre. Les écarts à la mise en œuvre de cette méthode doivent être justifiés.

Les exigences de la CT concernant les thérapies ciblées sont communes à l'ensemble des médicaments et leur évaluation repose sur les mêmes critères (cf. Chapitres « Amélioration du service médical rendu » et « Service médical rendu »). Ainsi, comme pour les autres médicaments, la CT considère qu'une comparaison directe au comparateur cliniquement pertinent, réalisée dans le cadre d'un essai randomisé en double aveugle, est attendue, dès lors qu'elle est possible.

Le fait d'être une thérapie ciblée n'octroie pas, de facto, une recommandation favorable au remboursement.

6.4.2. Evaluation méthodologique des essais « basket » en oncologie

Dans le cadre de sa mission, la Commission de la Transparence (CT) souhaite donner des repères et de la visibilité sur sa méthodologie d'évaluation des essais dits « baskets » qui se multiplient en oncologie.

Ces repères définissent, par voie de conséquence, les attentes envers les industriels concernant les dossiers de médicaments disposant d'une indication « tissu-organe » indépendante dite « agnostique » et soumis à la Commission de la Transparence.

La découverte croissante de sous-types moléculaires ou génétiques de cancers courants a conduit à définir des sous-groupes, qui correspondent à des indications orphelines ou à des niches, même au sein de grands types de tumeurs. Ces sous-types sont considérés comme des biomarqueurs potentiellement prédictifs de l'effet thérapeutique dans de multiples histologies ou localisations. Ainsi, l'hypothèse fondamentale de la médecine dite de précision est qu'en utilisant la constitution génétique de la tumeur, des thérapies ciblant spécifiquement les anomalies moléculaires résultantes pourraient améliorer le pronostic des malades atteints de cancers.

L'essai dit « basket » ou « en panier » consiste à tester un médicament ou une association de médicaments sur une population de patients atteints de cancers de types différents mais porteurs de la même altération ou du même profil moléculaire (indépendamment de leur histologie). Ainsi, les essais basket évaluent des médicaments ciblés supposés agir sélectivement sur le profil moléculaire ou génomique impliqué dans la carcinogénèse de tous ces types de cancers. L'essai basket fait l'hypothèse

⁶ Institut national du cancer. Les thérapies ciblées dans le traitement du cancer en 2015. État des lieux et enjeux. Disponible en ligne : <http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Les-therapies-ciblees-dans-le-traitement-du-cancer-en-2015-Etat-des-lieux-et-enjeux>

⁷ Haute Autorité de santé. Guide méthodologique. Test compagnon associé à une thérapie ciblée : définitions et méthode d'évaluation. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1735034/fr/test-compagnon-associe-a-une-therapie-ciblee-definitions-et-methode-d-evaluation-guide-methodologique

que le sous-type moléculaire est plus déterminant que l'histologie, et donc que le bénéfice antitumoral est lié de façon exclusive ou prépondérante à ce mécanisme moléculaire.

Initialement, les essais basket ont été conçus pour étudier l'activité antitumorale d'un médicament ciblant une altération génétique en supposant un effet homogène entre les types tumoraux. Les essais basket offrent la possibilité de tester dans un même « panier » une thérapie ciblée sur des profils moléculaires pour un large spectre de cancers et éventuellement sur un nombre limité de patients alors que la réalisation d'essais spécifiques dans chacun pourrait être limitée par leur rareté selon la fréquence de l'altération.

Ces essais ont été utilisés dans les premières phases de développement cliniques, avec schémas non comparatifs visant à discriminer les populations pour lesquelles l'activité antitumorale apparaît importante comparativement à une valeur historique sur un critère de jugement principal intermédiaire (tel qu'un pourcentage de réponse) et généralement avec un faible nombre de patients (< 30) par cohorte.

Désormais, dans le cadre des développements précoces et accélérés, des AMM dites « agnostiques » (indépendantes de la localisation et de l'histologie tumorales) sont octroyées sur la base des résultats globaux toutes cohortes confondues, à partir d'essais préliminaires, et sans que des essais comparatifs confirmatoires toutes cohortes ou cohortes séparées ne soient prévus.

Dans ce contexte, la CT souhaite préciser des points de repère méthodologiques pour l'évaluation d'essais basket fournis à l'appui d'une demande de remboursement dans une indication agnostique.

Ces points de repère méthodologiques seront pris en compte par la CT pour déterminer le service médical rendu (SMR) et de l'amélioration du service médical rendu (ASMR) du médicament évalué dès la demande l'inscription du médicament au remboursement.

6.4.2.1. Messages clés pour l'évaluation du SMR et de l'ASMR pour l'inscription du médicament au remboursement

Inscrire ces essais dans une vraie logique de comparaison

– Des essais basket confirmatoires

La mise en place d'un essai basket ne justifie pas, en soi, de s'affranchir d'une méthodologie rigoureuse basée sur des essais comparatifs et au mieux randomisés tels que décrits dans la doctrine de la CT et universellement admis. En effet, la Commission rappelle qu'un rationnel scientifique étayant l'intérêt d'un traitement, même fort, ne justifie pas l'absence de comparaison - directe ou indirecte - à la prise en charge standard.

Présenter un essai pivot basée sur une méthodologie dégradée avec des données préliminaires non comparatives représente une prise de risque majeure pour recommander le remboursement d'un nouveau traitement, qu'il s'agisse d'une méthodologie basket ou non, et en particulier lorsque la valeur pronostique de l'altération génétique/moléculaire ciblée n'est pas connue ou lorsqu'elle est variable selon la localisation et/ou l'histologie.

L'appréciation du niveau de preuve résultant d'un essai de type basket fourni à l'appui d'une indication agnostique s'appréciera en fonction des mêmes éléments méthodologiques que pour tout autre type d'essai (conformément à la doctrine de la CT).

– **Des essais baskets comparatifs randomisés ou comparatifs versus contrôle externe**

La CT souligne l'importance d'inscrire les essais basket - comme tout essai - dans une logique de comparaison directe dès lors qu'elle est possible. Les essais basket ne doivent pas être considérés comme un moyen de contourner des essais cliniques rigoureux pour un accès accéléré à un traitement d'efficacité non prouvée.

Le choix de contrôles randomisés devrait ainsi être privilégié⁸. L'impossibilité de mettre en place une comparaison directe devra être dûment argumentée et s'accompagner de données de comparaisons indirectes, par exemple une comparaison avec contrôle externe prévu a priori⁹. La mise en place d'une comparaison externe devrait être anticipée dès le lancement de tout essai clinique basket non randomisés pour en améliorer la robustesse et l'inscrire dans une démarche hypothético-déductive.

Une randomisation, ou en cas d'impossibilité une comparaison versus un contrôle externe, devra être prévue a priori.

– **Les populations étudiées et leurs effectifs**

Le choix des cohortes retenues dans l'essai basket doit s'appuyer sur des données préliminaires documentant la relation entre mécanisme moléculaire ciblé et bénéfice antitumoral attendu.

Dans le cadre des essais basket comparatifs randomisés, outre l'intérêt de la randomisation qui permet de maîtriser les facteurs d'hétérogénéité des populations incluses, il apparaît important de stratifier la randomisation sur les cohortes pour garantir une répartition équilibrée des différents types de tumeurs, pouvant avoir des pronostics différents.

En revanche, si une comparaison directe ne peut être prévue, l'inclusion dans l'essai basket de patients aussi homogènes que possible notamment en termes d'âge, d'évolution et de stade de la maladie est préférable afin de minimiser le risque de biais de confusion potentiels (au prix toutefois d'une perte de transposabilité des résultats). L'inclusion de patients au même stade pronostique permet en effet d'éviter qu'une durée de survie ne soit artificiellement allongée par l'inclusion de formes qui seraient de meilleurs pronostics ou diagnostiquées à une phase plus précoce de la maladie. Des données solides pour documenter la valeur pronostique de l'altération génétique sont attendues.

Un nombre minimum de patients inclus par type tumoral est souhaitable. Ce calcul d'effectif doit être basé sur la taille d'effet recherché, avec un risque d'erreur de type I adapté aux éventuelles analyses multiples planifiées¹⁰.

⁸ Saad E, Paoletti X, Burzykowski T, Buyse M. Precision medicine needs randomized clinical trials. *Nat Rev Clin Oncol* 2017 ;14(5):317-23.

⁹ Cucherat M, et al. Des études mono-bras aux études de comparaison externe. *Considérations méthodologiques et recommandations*. *Therapies* 2020 ;75(1):13-19.

¹⁰ Li W, Chen C, Li X, Beckman RA. Estimation of treatment effect in two-stage confirmatory oncology trials of personalized medicines. *Stat Med* 2017 ;36(12):1843-61.

- **Un ou des comparateur(s) approprié(s)**

Le comparateur doit être adapté à chaque cohorte, en fonction de l'histologie ou de la localisation tumorale, du stade du cancer et de la ligne de traitement. L'utilisation du ou des standards de traitement doit être privilégiée. En cas de traitement de dernière ligne, les comparateurs devraient être les soins de support.

- **Des critères de jugement centrés sur le patient**

Comme pour tout essai réalisé en oncologie, les critères de jugement doivent permettre de démontrer que le médicament évalué apporte un intérêt clinique pour le patient. Ainsi, le critère de jugement préférentiel est la survie globale dans les cancers au stade avancé. Des données de qualité de vie à valeur démonstrative sont également requises.

Lorsque le critère de jugement principal est le pourcentage de réponse, l'évaluation devra être standardisée et la durée de la réponse analysée. La Commission rappelle qu'elle attend une démonstration de l'impact de la réponse tumorale sur la survie globale (critère de substitution) pour qu'un apport thérapeutique important puisse être reconnu.

- **L'interprétation des résultats obtenus**

La CT rappelle que la démarche hypothético-déductive doit être respectée ainsi que l'analyse en intention de traiter (ITT).

Analyse dans la population globale

Dans le cadre d'une indication agnostique, l'objectif est d'utiliser l'ensemble de la population de l'analyse principale afin d'obtenir une indication large sur tous les types de tumeurs. A ce titre, la mise en place d'un essai basket à l'appui d'une indication agnostique conduit à prévoir comme objectif principal l'analyse des résultats de manière globale (toutes cohortes confondues). Cette analyse repose sur l'hypothèse d'une homogénéité d'effet entre cohortes, qui, si elle n'est pas respectée, conduit à une estimation biaisée du pourcentage de réponse global. Une évaluation de l'hétérogénéité des résultats entre cohortes est de ce fait fondamentale, et devra donc être systématiquement fournie (par exemple, avec présentation graphique des effets par cohorte et de l'effet global avec intervalles de confiance par forest plot).

Analyses de sous-groupes

L'analyse en « sous-groupe » spécifique d'une ou plusieurs cohortes peut être prévue au protocole en tant qu'objectif secondaire ; elle devra être associée à un test d'interaction et prendre en compte l'inflation du risque alpha et donc limiter le risque de résultats faussement positifs liée à la multiplicité des analyses¹¹.

¹¹ Renfro LA, Mandrekar SJ. Definitions and statistical properties of master protocols for personalized medicine in oncology. J Biopharm Stat 2018 ;28(2) :217-28.

Valider la fiabilité et l'utilité du test compagnon

– Fiabilité du test diagnostique

La performance du test (sensibilité, spécificité, valeurs prédictives, voire rapports de vraisemblance) ainsi que son accessibilité sur tout le territoire doivent être documentées.

La HAS sera attentive à la méthode à utiliser pour la détection de l'altération moléculaire (prélèvements récents ou archivés, méthode et fiabilité de préparation de l'échantillon destiné à l'analyse moléculaire, méthodes d'analyse, standardisation ...). Ainsi, l'échantillon tumoral ayant fait l'objet de la recherche de la modification génétique driver doit être le plus représentatif possible du stade de la maladie (en pratique, justifier le choix d'un échantillon métastatique ou issu de la tumeur primitive, d'un échantillon récent, par exemple moins de six mois, ou d'un échantillon archivé). A noter que pour les biomarqueurs continus, le choix du seuil distinguant les biomarqueurs positifs et négatifs peut varier entre les types histologiques. Le choix du seuil devra être justifié.

La capacité de discrimination du test diagnostique est impérative y compris lorsque l'altération génétique est rare.

– Utilité clinique du test compagnon

Le test diagnostique est dit « test compagnon » s'il permet de sélectionner, en fonction de leur statut pour un marqueur prédictif mentionné dans l'AMM du médicament et identifié par ce test, uniquement les patients chez lesquels le traitement est susceptible d'apporter un bénéfice parmi ceux diagnostiqués pour une maladie donnée. Ainsi, la CT souligne que la validation de l'intérêt clinique du traitement est indissociable de la validation de l'utilité clinique du test compagnon (évaluation conjointe du test et du traitement)¹². En ce sens, elle rappelle que la demande d'inscription d'un médicament ciblant une altération moléculaire, évalué en particulier dans un essai basket, doit s'accompagner d'une demande d'évaluation du test compagnon ([l'annexe du dossier type](#) disponible sur le site de la HAS devra être renseignée).

6.4.2.2. Conclusion

Le concept de traitement basé sur une anomalie moléculaire dite « driver » indépendamment de la localisation de la tumeur et/ou de l'histologie représente, en oncologie, un changement profond dans l'approche thérapeutique, usuellement appréhendée par organe et non de manière transversale à partir d'une anomalie moléculaire commune à différentes localisations ou histologies tumorales.

S'il s'agit d'un changement de stratégie de prise en charge clinique, il ne s'agit pas d'un bousculement profond des fondamentaux méthodologiques qui doivent être conservés pour obtenir des données de qualité sur l'efficacité et la sécurité des médicaments évalués en vue de leur prise en charge.

La spécificité des essais basket tient essentiellement à la conjonction d'un concept relativement innovant, avec des incertitudes liées à cette nouveauté (telle que la validité de la définition de la population cible, définie par un ou des biomarqueurs) et de l'hétérogénéité des cohortes d'histologies ou d'organes. **Pour autant, cette spécificité ne conduit pas à modifier les exigences méthodologiques de la CT.**

¹² https://www.has-sante.fr/jcms/c_1735034/fr/test-compagnon-associe-a-une-therapie-ciblee-definitions-et-methode-d-evaluation-guide-methodologique

Dès lors qu'un essai basket est déposé à l'appui d'une demande de remboursement dans le cadre d'une indication agnostique, **la Commission attend que cet essai s'inscrive dans une logique de comparaison et apporte un niveau de preuve suffisant pour que la thérapie ciblée puisse être intégrée dans la stratégie thérapeutique.**

Conformément aux principes d'évaluation de la CT, la reconnaissance d'un progrès thérapeutique sera appréciée en fonction de la qualité de la démonstration et de l'ampleur des résultats issus de l'essai basket.

6.4.2.3. Références

- HAS, Guide méthodologique, Test compagnon associé à une thérapie ciblée : définitions et méthode d'évaluation, février 2014 : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2014-04/guide_meth_court_test_cpagnon_vd.pdf
- HAS, Commission de la Transparence, Procédures d'évaluation anticipée « Fast Track » : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-07/fast_track_22072019.pdf
- Asano J, Hirakawa A. A Bayesian basket trial design accounting for uncertainties of homogeneity and heterogeneity of treatment effect among subpopulations. *Pharm Stat* 2020 ;19(6) :975-1000.
- Berry SM, Broglio KR, Groshen S, Berry D. Bayesian hierarchical modeling of patient subpopulations: efficient designs of phase II oncology clinical trials. *Clin Trials* 2013 ;10(5): 720-34.
- Buyse M, Sargent DJ, Grothey A, Matheson A, de Gramont A. Biomarkers and surrogate end points, the challenge of statistical validation. *Nat Rev Clin Oncol* 2010 ;7(6): 309-17
- Chen C, Li X, Yuan S, Antonijevic Z, Kalamegham R, Beckman RA. Statistical Design and Considerations of a Phase 3 Basket Trial for Simultaneous Investigation of Multiple Tumor Types in One Study. *Stat Biopharm Res* 2016 ;8(3) :248-57.
- Chu Y, Yuan Y. A Bayesian basket trial design using a calibrated Bayesian hierarchical model. *Clin Trials* 2018 ;15(2) :149-58.
- Cunanan KM, Gonen M, Shen R, Hyman DMH, Riely GJ, Begg C, Iasonos A. Basket Trials in Oncology: A Trade-Off Between Complexity and Efficiency. *J Clin Oncol* 2017 ;35(3) :271-73.
- Djulgovic B, Hozo I, Ioannidis JP. Improving the drug development process: more not less randomized trials. *JAMA* 2014 ;311(4) :355-56.
- Flaherty K, Le D, Lemery S. Tissue-Agnostic Drug Development. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2017 ;37 :222-30.
- Janiaud P, Serghiou S, Ioannidis JPA. New clinical trial designs in the era of precision medicine: An overview of definitions, strengths, weaknesses, and current use in oncology. *Cancer Treat Reviews* 2019 ;73 :20-30.
- Kaiser A, Koopmeiners J, Kane M, Roychowdhury S, Hong D, Hobbs B. Basket designs: statistical considerations for oncology trials. *JCO Precis Oncol* 2019 ;3
- LeBlanc M, Rankin C, Crowley J. Multiple histology phase II trials. *Clin Cancer Res* 2009 ;15(13): 4256-62.
- Li W, Chen C, Li X, Beckman RA. Estimation of treatment effect in two-stage confirmatory oncology trials of personalized medicines. *Stat Med* 2017 ;36(12) :1843-61.
- Mandrekar SJ, Dahlberg SE, Simon R. Improving clinical trial efficiency: thinking outside the box. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2015 :141-47.
- Park Y. Review of Phase II Basket Trials for Precision Medicine. *Ann Biostat Biometr Appli* 2019; 2(2).
- Ramsey S, Shankaran V, Sullivan S. Basket cases: How real-world testing for drugs approved based on basket trials might lead to false diagnoses, patient risks, and squandered resources. *J Clin Oncol* 2019 ;37(36) :3472-74.
- Renfro LA, Mandrekar SJ. Definitions and statistical properties of master protocols for personalized medicine in oncology. *J Biopharm Stat* 2018 ;28(2) :217-28.
- Saad E, Paoletti X, Burzykowski T, Buyse M. Precision medicine needs randomized clinical trials. *Nat Rev Clin Oncol* 2017 ;14(5) :317-23.
- Simon R. Clinical trials for predictive medicine. *Stat Med* 2012 ;31(25) :3031-40.
- Simon R, Geyer S, Subramanian J, Roychowdhury S. The Bayesian basket design for genomic variant-driven phase II trials. *Semin Oncol* 2016 ;43(1) :13-18.
- Trippa L, Alexander BM. Bayesian baskets: a novel design for biomarker-based clinical trials. *J Clin Oncol* 2016 ;35(6) :681-87.

Abréviations et acronymes

AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANSM	Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé
ASMR	Amélioration du service médical rendu
ATU	Autorisation temporaire d'utilisation
CT	Commission de la Transparence
CNEDiMST	Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé
EPI	Étude post-inscription
HAS	Haute Autorité de santé
ISP	Intérêt de santé publique
SMR	Service médical rendu

Retrouvez tous nos travaux sur
www.has-sante.fr

